Machine Translated by Google

Fastlæggelse af behovet for og indholdet af miljøvurderinger for

Genterapier, vektoriserede vacciner og relaterede rekombinante virale eller Mikrobielle produkter

---

Vejledning til industrien

Yderligere kopier af denne vejledning kan fås fra Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), 10903 New Hampshire Avenue, Bldg. 71, Rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-0002, eller ved at ringe til 1-800-835-4709 eller 240-402-7800, eller sende en e-mail til ocod@fda.hhs.gov. eller fra internettet på http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/standard.htm.

Hvis du har spørgsmål til indholdet af denne vejledning, kan du kontakte OCOD på ovenstående telefonnumre eller e-mailadresser.

Det amerikanske ministerium for sundhed og menneskelige tjenester
Fødevare- og lægemiddelstyrelsen
Center for Biologisk Evaluering og Forskning
Marts 2015

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

Indholdsfortegnelse

JEG. **INDLEDNING..... 1**

II. BAGGRUND 2

III. OMFANG 2

IV. HVORDAN AFGØR DU, OM EN EA ER NØDVENDIG?..... 3

A. IND-ansøgninger..... 4
B. Licensansøgninger..... 5
C. Ekstraordinære omstændigheder 7

V. HVILKE OPLYSNINGER SKAL INKLUDERES I DIN EA?..... 8

EN. Identifikation af stoffer, der er omfattet af den foreslåede handling 8
B. Identifikation og vurdering af potentielle miljøpåvirkninger..... 9
1. Identifikation af potentielle miljøpåvirkninger..... 9
2. Vurdering af omfanget af potentielle miljøpåvirkninger..... 10
Skøn over sandsynligheden for miljøpåvirkninger 3. 11
4. Sådan vurderes den samlede miljørisiko 12
C. Afbødende foranstaltninger..... 12
D. Alternativer til den foreslåede handling..... 12

VI. HVAD KAN DU FORVENTE EFTER AT HAVE INDGIVET DIN EA?..... 13

EN. Agenturets handlinger..... 13
B. Miljøkonsekvensredegørelse 13
C. Konklusion uden væsentlig påvirkning 13

VII. REFERENCER..... 14

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

Fastlæggelse af behovet for og indholdet af miljømæssige Vurderinger af genterapier, vektoriserede vacciner og relaterede Rekombinante virale eller mikrobielle produkter

---

Vejledning til industrien

Denne vejledning repræsenterer Food and Drug Administrations (FDA's eller Agency) nuværende holdning til dette emne. Den skaber eller giver ingen rettigheder for eller til nogen person og binder ikke FDA eller offentligheden. Du kan bruge en alternativ tilgang, hvis tilgangen opfylder kravene i gældende love og bestemmelser. Hvis du ønsker at drøfte en alternativ tilgang, kan du kontakte FDA's personale, der er ansvarlige for implementeringen af denne vejledning, ved hjælp af kontaktoplysningerne på titelsiden af denne vejledning.

I. INDLEDNING

Vi, FDA, udsteder denne vejledning for at give jer, sponsorer af ansøgninger om nye lægemidler under forsøg (IND) og ansøgere om en ansøgning om biologisk licens (BLA) eller et tillæg til en BLA (BLA-tillæg), anbefalinger til overvejelser ved vurdering af, om der skal indsendes en miljøvurdering (EA) for genterapier, vektoriserede vacciner og relaterede rekombinante virale eller mikrobielle produkter (GTVV'er).[1] Denne vejledning indeholder også anbefalinger til, hvilke oplysninger der skal inkluderes i en EA, og hvad du kan forvente, når en EA er indgivet. Denne vejledning færdiggør udkastet til vejledning med samme titel dateret juni 2014. Denne vejledning supplerer også vejledningen med titlen "Vejledning for industrien: Miljøvurdering af anvendelser af lægemidler og biologiske lægemidler til mennesker" dateret juli 1998 (27. juli 1998, 63 FR 40127) (vejledning fra 1998) og erstatter anbefalingerne for GTVV'er i afsnit IV.B.1 "Vurdering af toksicitet for miljøorganismer" i vejledningen fra 1998.

FDA's vejledningsdokumenter, herunder denne vejledning, fastlægger ikke juridisk bindende ansvarsområder. I stedet beskriver vejledningerne FDA's nuværende tankegang om et emne og bør kun ses som anbefalinger, medmindre der nævnes specifikke lovgivningsmæssige eller lovmæssige krav. Brugen af ordet " *bør"* i FDA's vejledning betyder, at noget foreslås eller anbefales, men ikke er påkrævet.

---

[1] Denne vejledning er udarbejdet af Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies (OCTGT) i FDA's Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) i samråd med Office of Vaccines Research and Review (OVRR), CBER. Både OCTGT og OVRR gennemgår IND-indsendelserne og BLA-ansøgningerne eller tillæggene til GTVV'er.

Machine Translated by Google

II. BAGGRUND

Den nationale miljøpolitiske lov fra 1969 (NEPA) (42 USC § 4321, et. seq.) kræver, at alle føderale myndigheder vurderer miljøpåvirkningen af deres handlinger og sikrer, at den interesserede og berørte offentlighed informeres om miljøanalyserne. Council on Environmental Quality (CEQ) er ansvarlig for at føre tilsyn med de føderale bestræbelser på at overholde NEPA. CEQ-reglerne, som er bindende for FDA, fastlægger procedurer for implementering af NEPA og kan findes under afsnit 40 i Code of Federal Regulations (CFR) del 1500 til 1508.

FDA har vedtaget procedurer som supplement til CEQ-reglerne. FDA's NEPA-politikker og -procedurer kan findes under 21 CFR del 25. Disse regler specificerer, at alle ansøgninger, der anmoder om handling fra myndighederne (f.eks. IND'er, BLA'er og tillæg til BLA'er), skal ledsages af enten en EA eller en påstand om kategorisk udelukkelse (21 CFR 25.15(a)).

I 1997 ændrede FDA sine NEPA-regler for blandt andet at øge effektiviteten af agenturets implementering af NEPA og reducere antallet af NEPA-evalueringer ved at give mulighed for kategoriske undtagelser for yderligere klasser af handlinger, der var blevet identificeret som normalt ikke havende en væsentlig indvirkning, individuelt eller kumulativt, på miljøkvaliteten, og for hvilke der derfor hverken kræves en miljøkonsekvensredegørelse (EIS) eller en EA.[2] Bemærk, at FDA vil kræve mindst en EA for enhver specifik handling, der normalt ville blive udelukket, hvis "ekstraordinære omstændigheder" indikerer, at den specifikke foreslåede handling kan påvirke miljøkvaliteten væsentligt (21 CFR 25.21 og 25.31).

Manglende indsendelse af en tilstrækkelig miljøkonsekvensrapport (EA) for en ansøgning, der anmoder om handling fra agenturets side, medmindre agenturet kan fastslå, at den anmodede handling er berettiget til kategorisk udelukkelse, er tilstrækkelig grund til, at FDA kan afvise at indsende en ansøgning eller tilbageholde godkendelse af en ansøgning (21 CFR 25.15(a)). Agenturet evaluerer oplysningerne i en EA for at afgøre, om udarbejdelsen af en EIS er nødvendig (21 CFR 25.15(b)). Hvis den foreslåede handling ikke vil påvirke miljøkvaliteten væsentligt, vil agenturet i stedet udarbejde en konklusion om ingen væsentlig påvirkning (FONSI) (21 CFR 25.15(b)).

III. OMFANG

Denne vejledning beskriver, hvad du skal overveje, når du skal afgøre, om du skal indsende en EA (Employment Available for Your IND, BLA eller BLA-tillæg til en GTVV), eller om din indsendelse er berettiget til kategorisk udelukkelse i henhold til 21 CFR 25.31. Derudover indeholder denne vejledning oplysninger om indholdet og formatet af EA-indsendelsen for de IND'er, BLA'er eller BLA-tillæg til GTVV'er, for hvilke en EA er påkrævet. EA'en bør fokusere på relevante miljøspørgsmål vedrørende den FDA-regulerede artikel. FDA betragter miljøpåvirkningen af sine handlinger som en integreret del af sin reguleringsproces og virkningerne af FDA-

[2] National miljøpolitiklov; Revision af politikker og procedurer (endelig regel) (62 FR 40570, 29. juli 1997).

Machine Translated by Google

Reguleredeprodukter, der påvirker mennesker og folkesundheden, vurderes rutinemæssigt af agenturet under gennemgangsprocessen i henhold til Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) og Public Health Service Act (PHS Act) og behøver derfor ikke at blive behandlet i en EA.3

Bemærk, at CBER ikke handler på Master Files (MF'er) (dvs. den godkender eller afviser ikke indsendelser til en MF). Derfor gælder NEPA ikke for MF'er, og hverken en EA eller en anmodning om kategorisk udelukkelse behøver at indsendes for en MF. Hvis en EA skal indsendes for en bestemt IND, BLA eller BLA-tillæg, kan visse oplysninger, der er inkluderet i en MF, dog være nødvendige for at løse det/de relevante miljøproblem(er).4 Derudover kan FDA overveje oplysninger, der er inkluderet i en MF, i forbindelse med at afgøre, om et bestemt IND, BLA eller BLA-tillæg kvalificerer til kategorisk udelukkelse.

Omfanget af denne vejledning omfatter overvejelser om EA (dvs. hvorvidt en EA skal indsendes) for IND'er, BLA'er og BLA-tilskud til genterapier5 og vektoriserede vacciner til indikationer for infektionssygdomme.6 Denne vejledning omfatter også overvejelser om EA for IND'er, BLA'er og BLA-tilskud til relaterede vira og mikrober, der blev genereret ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi (f.eks. en virus/mikrobe med en svækkelse skabt af en punktmutation eller gendeletion). Overvejelser om EA for IND'er, BLA'er og BLA-tilskud til levende svækkede virale eller mikrobielle vacciner fremstillet ved traditionelle metoder såsom seriel passage og rekombinante proteinbaserede vacciner er ikke omfattet af denne vejledning.

IV. HVORDAN AFGØR DU, OM EN EA ER NØDVENDIG?

Alle ansøgninger, der anmoder om handling fra myndighederne (f.eks. IND'er og BLA'er), skal ledsages af enten en EA eller en påstand om kategorisk udelukkelse (21 CFR 25.15(a)). Som beskrevet ovenfor er visse klasser af søgsmål underlagt kategorisk udelukkelse og kræver derfor normalt ikke

---

[3] Selvom handlinger, der påvirker folkesundheden eller sikkerheden, er anerkendt som havende potentiale til at påvirke kvaliteten af det menneskelige miljø betydeligt (40 CFR 1508.27(b)(2), 40 CFR 1508.8(b)), er NEPA's myndighed beregnet til at supplere agenturets andre lovpligtige ansvarsområder, såsom dem i henhold til FD&C Act og PHS Act. Bemærk, at i henhold til de regler, der implementerer NEPA (40 CFR Part 1500), skal udtrykket "menneskeligt miljø" fortolkes omfattende til at omfatte det naturlige og fysiske miljø og menneskers forhold til dette miljø (40 CFR 1508.14) (se også definitionen af "effekter" i 40 CFR 1508.8).

[4] For yderligere information om, hvordan en EA skal referere til oplysninger i en MF, se afsnit IV.F i vejledningen fra 1998.

[5] Genterapier er defineret i FDA's vejledningsdokument med titlen "Gene Therapy Clinical Trials – Observing" (Kliniske forsøg med genterapi – Observation). "Subjects for Delayed Adverse Events" dateret november 2006 som "[p]rodukter, der medierer deres virkninger ved transkription og/eller translation af overført genetisk materiale og/eller ved integration i værtsgenomet, og som administreres som nukleinsyrer, vira eller genetisk modificerede mikroorganismer. Produkterne kan bruges til at modificere celler in vivo eller overføres til celler ex vivo før administration til modtageren." Denne vejledning er tilgængelig på http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/

CellularandG

eneTherapy/ucm072957.htm.

[6] I denne vejledning er en vektoriseret vaccine en vaccine, der bruger en virus eller mikrobe (typisk en bakterie) eller et DNA-plasmid til at introducere DNA/RNA, der koder for antigener, i kroppens celler. "Vektor" henviser til den virus, mikrobe eller det DNA-plasmid, der anvendes som bærer.

Machine Translated by Google

udarbejdelse af en miljøvurdering, fordi agenturet som gruppe har fastslået, at disse handlinger, individuelt eller kumulativt, ikke påvirker miljøkvaliteten væsentligt (21 CFR 25.15(c)). Eksempler på indsendelser, der normalt kategorisk udelukkes, omfatter følgende:

1. BLA'er og BLA-tilskud, hvis FDA's handling i forbindelse med indsendelsen ikke øger brug af den aktive del (21 CFR 25.31(a)).
2. BLA'er og BLA-tilskud for stoffer, der forekommer naturligt i miljøet når FDA's handling i forbindelse med indsendelsen ikke ændrer koncentrationen eller fordelingen af stoffet, dets metabolitter eller nedbrydningsprodukter i miljøet væsentligt (21 CFR 25.31(c)).
3. IND'er (21 CFR 25.31(e)).

For indsendelser, der er underlagt kategorisk udelukkelse i henhold til 21 CFR 25.31, er du ikke forpligtet til at indsende en EA, hvis du angiver, at den ønskede handling (f.eks. handling på en IND eller BLA) kvalificerer til kategorisk udelukkelse, nævner den specifikke kategoriske udelukkelse, der påberåbes, og angiver, at der efter din viden ikke foreligger ekstraordinære omstændigheder (21 CFR 25.15(d)). Normalt behøver du ikke at fremlægge data til støtte for en påstand om, at den ønskede handling er berettiget til kategorisk udelukkelse. Agenturet vil dog anmode om yderligere data, hvis det er nødvendigt for at fastslå til sin tilfredshed, at kriterierne for kategorisk udelukkelse er opfyldt. Som beskrevet mere detaljeret nedenfor, skal du indsende en EA (21 CFR 25.21), hvis agenturet konkluderer, at et produkt ikke er kategorisk udelukket på grund af en ekstraordinær omstændighed.

A. IND-ansøgninger

En anmodning om agenturhandling vedrørende en IND er normalt kategorisk undtaget fra kravet om at indsende en EA (21 CFR 25.31(e)), medmindre ekstraordinære omstændigheder indikerer, at den specifikke foreslåede agenturhandling kan påvirke miljøets kvalitet væsentligt (se 21 CFR 25.21 og afsnit IV.C. i dette dokument). FDA mener, at agenturhandling vedrørende en IND i et klinisk studie, der bruger en GTVV, i de fleste tilfælde ikke vil påvirke miljøets kvalitet væsentligt, fordi disse kliniske forsøg kort sagt overvåges nøje og er begrænset til en udpeget studiegruppe.[7] Men hvis der er ekstraordinære omstændigheder, der indikerer, at agenturhandling vedrørende en IND kan påvirke miljøets kvalitet væsentligt, finder den kategoriske undtagelse ikke anvendelse, og agenturet vil kræve udarbejdelse og indsendelse af en EA (21 CFR 25.21).

[7] Bemærk, at dette konsekvent har været agenturets erfaring. For eksempel anførte FDA i præamblen til den endelige regel i den relevante del: "... FDA's handling vedrørende en IND øger i mange tilfælde ikke væsentligt brugen af lægemidlet eller mængden af lægemidlet, der introduceres i miljøet, fordi lægemidlet administreres til få patienter eller allerede markedsføres til en anden anvendelse. Følgelig vil der ikke ske ændringer i effekten på miljøet på grund af agenturets handling vedrørende IND'en. I tilfælde af at FDA's handling vedrørende en IND ville øge brugen af et lægemiddel, har agenturets erfaring vist, at der ikke ville forekomme betydelige miljøeffekter, fordi den afprøvede anvendelse er begrænset og kontrolleret." (62 FR 40570 på side 40578) Derudover fortsatte præamblen til den endelige regel med at sige: "I tilfælde af at FDA har grund til at tro, at dens handling vedrørende en IND kan påvirke miljøet væsentligt, vil FDA påberåbe sig bestemmelsen vedrørende 'ekstraordinære omstændigheder' og kræve en EA." Id. på side 40579.

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

En sponsor, der ønsker at gøre krav på en kategorisk udelukkelse fra en anmodning om handling fra et agentur vedrørende en IND, skal inkludere en anmodning i afsnittet om miljøanalyse (21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(e)) i IND-ansøgningen. I anmodningen om kategorisk udelukkelse skal en sponsor angive, at den ønskede handling kvalificerer til en kategorisk udelukkelse, nævne den specifikke kategoriske udelukkelse, der gøres krav på, og erklære, at der efter sponsorens viden ikke foreligger ekstraordinære omstændigheder (21 CFR 25.15(d)). For at overholde dette anbefaler vi, at følgende erklæring inkluderes i afsnittet om miljøanalyse i IND:

> *Vi anmoder om en kategorisk udelukkelse i henhold til 21 CFR 25.31(e) og har derfor ikke udarbejdet en miljøvurdering. Den handling fra agenturet, vi anmoder om, overholder kriterierne for kategorisk udelukkelse.*
> *Derudover er vi ikke bekendt med nogen ekstraordinære omstændigheder, der ville kræve udarbejdelse af en miljøvurdering.*

B. Licensansøgninger

Afsnit 25.31(c) indeholder en kategorisk undtagelse fra FDA-godkendelse af en BLA for stoffer, der "forekommer naturligt i miljøet, når FDA's handling ikke ændrer koncentrationen eller fordelingen af stoffet, dets metabolitter eller nedbrydningsprodukter i miljøet væsentligt."[8]

1. Ansøgninger om GTVV'er, som FDA ikke anser for at "forekomme naturligt i miljøet" i henhold til 21 CFR 25.31(c).

   Ved bestemmelsen af, om en GTVV er et stof, der "forekommer naturligt i miljøet" i henhold til 21 CFR 25.31(c), overvejer FDA, om GTVV'en indeholder funktionelle proteinkodende sekvenser fra en anden slægt. Specifikt en GTVV, der indeholder funktionelle proteinkodende sekvenser fra en slægt, der er forskellig fra organismen.
   der udtrykker sekvenserne, anses ikke for at "forekomme naturligt i miljøet" i henhold til 21 CFR 25.31(c). I modsætning hertil anses en GTVV, der inkluderer funktionelle proteinkodende sekvenser fra en eller flere arter inden for en enkelt slægt, for at "forekomme naturligt i miljøet" i henhold til forordningen.[9] Derfor anser FDA de fleste GTVV'er for at være stoffer, der ikke "forekommer naturligt i miljøet", fordi de fleste GTVV'er inkluderer funktionelle proteinkodende sekvenser fra en anden slægt. Derfor kan ansøgninger, der anmoder om handling fra myndighederne vedrørende GTVV'er, der

[8] BLA'er kan også være berettiget til kategorisk udelukkelse i henhold til 21 CFR 25.31(a).

[9] Denne regulatoriske fortolkning af "forekommer naturligt i miljøet" er delvist baseret på definitionen af "ny organisme" i "Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology" fra 1986, udstedt af Presidentens Executive Office, Office of Science and Technology Policy (OSTP-meddelelsen). OSTP-meddelelsen definerer "ny organisme" som en organisme, der "bevidst er dannet til at indeholde en intergenerisk kombination af genetisk materiale; undtaget er dem, der er et resultat af tilsætning af intergeneriske materialer, der er [sic] velkarakteriserede og kun indeholder ikke-kodende regulatoriske regioner såsom operatorer, promotorer, replikationsoprindelse, terminatorer og ribosombindende regioner." Se "Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology",
51 FR 23302 (26. juni 1986).

Machine Translated by Google

er konstrueret til at udtrykke et eller flere proteiner fra en anden slægt, bør indeholde en EA, fordi FDA ikke ville anse kriterierne for en påstand om kategorisk udelukkelse for at være opfyldt (se 21 CFR 25.15 og 25.31(c)).
Eksempler på sådanne GTVV'er omfatter en plasmidvaccine, der udtrykker et viralt kappeprotein, eller en viral vektor, der udtrykker et humant enzym.

2. Ansøgninger om GTVV'er, der generelt anses for at "forekomme naturligt i miljøet" i henhold til 21 CFR 25.31(c).

FDA anser generelt GTVV'er, der falder ind under de kategorier, der er beskrevet i afsnit a. og d. nedenfor, for at være stoffer, der "forekommer naturligt i miljøet" i henhold til 21 CFR 25.31(c). Ansøgninger om sådanne GTVV'er kan derfor være berettigede til en kategorisk udelukkelse.
i henhold til 21 CFR 25.31(c). For at gøre krav på en kategorisk udelukkelse i henhold til 21 CFR 25.31(c) og overholde de generelle bestemmelser for indgivelse af en BLA (Betings of License Agreement), anbefaler vi, at følgende erklæring inkluderes i afsnittet om miljøanalyse i licensansøgningen:

> *Vi anmoder om en kategorisk udelukkelse i henhold til 21 CFR 25.31(c) fra behovet for at udarbejde en miljøvurdering. Den handling fra agenturet, vi anmoder om, overholder kriterierne for kategorisk udelukkelse.*
> *Derudover er vi ikke bekendt med nogen ekstraordinære omstændigheder, der ville kræve udarbejdelse af en miljøvurdering.*

a. FDA anser generelt GTVV'er (generelle stoffer, der indeholder funktionelle) proteinkodende sekvenser fra en eller flere arter inden for en *enkelt* slægt til at "forekomme naturligt i miljøet" i henhold til 21 CFR 25.31(c).[10] For eksempel kan reassortante vira, der involverer kombinationer af genetisk materiale fra mere end én art inden for samme slægt, være berettigede til den kategoriske udelukkelse i henhold til 21 CFR 25.31(c). Sådanne reassortante vira betragtes typisk som naturligt forekommende, så længe de ikke indeholder sekvenser fra mere end én slægt, uanset om de blev skabt ved traditionelle koinfektionsmetoder eller ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

b. FDA anser generelt GTVV'er, der adskiller sig fra en vildtype stof kun i formindskende punktmutationer eller deletioner som stoffer, der "forekommer naturligt i miljøet" i henhold til 21 CFR 25.31(c), fordi sådanne mutationer kan forekomme

[10] Se fodnote 9, *ovenfor.*

Machine Translated by Google

som naturlige varianter under replikation/formering.11 Årsager til at introducere disse ændringer i et vildtypestof kan omfatte følgende:

• At reducere virulens. • At

begrænse produktets evne til at replikere sig i mennesker (dvs. hæmme virionsamling ved at ændre viruspartiklens strukturelle elementer).

c. FDA anser generelt GTVV'er, der er blevet dræbt eller inaktiveret ved at gennemgå et specifikt fremstillingstrin designet til at eliminere deres evne til at replikere, for at være stoffer, der "forekommer naturligt i miljøet", fordi de ikke er levedygtige og nedbrydes til stoffer, der forekommer naturligt i miljøet.12

Der findes en række metoder til inaktivering af biologiske produkter, der bevarer funktionaliteten (f.eks. kan et formaldehydinaktiveret viruspræparat bevare tilstrækkelig immunogenicitet til brug som vaccine). I disse situationer skal du, for at demonstrere, at dit produkt bør betragtes som "forekommer naturligt i miljøet" i henhold til 21 CFR 25.31(c), demonstrere, at produktet er inaktiveret og ikke kan replikere gennem procesvalidering og/eller lotfrigivelsestest og vedligeholdes gennem effektive kvalitetskontrolprocedurer.

Agenturet vil omhyggeligt gennemgå disse metoder for at sikre overensstemmelse med god fremstillingspraksis.

d. FDA anser generelt GTVV'er, der består af genetisk-modificerede menneskeceller som stoffer, der "forekommer naturligt i miljøet" i henhold til 21 CFR 25.31(c), fordi disse celler har strenge ernæringsmæssige krav til overlevelse og replikation og derfor ikke er levedygtige i miljøet og nedbrydes til naturligt forekommende stoffer.

C. Ekstraordinære omstændigheder

Som fastsat i 21 CFR 25.21 og 40 CFR 1508.4, vil FDA kræve en miljøvurdering (EA) for en handling, der normalt kategorisk ville blive udelukket, hvis der foreligger ekstraordinære omstændigheder, der kan påvirke miljøets kvalitet "væsentligt"13 (21 CFR 25.21).

---

[11] Af lignende årsager har FDA længe overvejet levende, svækkede virus- eller bakterievacciner, der er skabt af traditionelle metoder såsom seriel passage til at "forekomme naturligt i miljøet" i henhold til 21 CFR 25.31(c).

[12] Dette er i overensstemmelse med teksten i præamblen til den endelige regel, hvori det hedder: "Levende og døde celler og organismer, der er reguleret af agenturet, kan også overvejes til kategorisk udelukkelse i henhold til denne bestemmelse [foreslået 21 CFR 25.31(c)], hvis handlingen ikke ændrer koncentrationen eller fordelingen af stoffet, dets metabolitter eller nedbrydningsprodukter i miljøet væsentligt." (62 FR 40570 på side 40578).

[13] Udtrykket "væsentligt" er defineret i 40 CFR 1508.27.

Machine Translated by Google

Der kan forekomme ekstraordinære omstændigheder i både undersøgelses- og markedsføringsfasen; Agenturet forventer dog, at relativt få indsendelser af GTVV'er vil præsentere ekstraordinære omstændigheder, der kan påvirke miljøkvaliteten betydeligt i enten undersøgelses- eller markedsføringsfasen.

Når du vurderer, om dit GTVV-produkt udgør ekstraordinære omstændigheder, der kan påvirke miljøkvaliteten "væsentligt", anbefaler CBER, at du fokuserer på følgende elementer i definitionen "væsentligt" (40 CFR 1508.27), som har størst potentiale til at finde anvendelse:

1. I hvilken grad virkningerne af GTVV på kvaliteten af miljø vil sandsynligvis være yderst kontroversielle (40 CFR 1508.27(b)(4)).

2. I hvilken grad de mulige virkninger af GTVV på det menneskelige miljø er meget usikre eller involverer unikke eller ukendte risici (40 CFR 1508.27(b)(5)).

3. I hvilken grad GTVV kan have en negativ indvirkning på en truet eller truede arter eller dens levesteder, der er blevet erklæret kritiske i henhold til Endangered Species Act af 1973 (40 CFR 1508.27(b)(9)).

4. Hvorvidt virkningerne af GTVV'en på miljøet truer med at overtræde føderal, statslig eller lokal lovgivning eller krav, der er pålagt til beskyttelse af miljøet (40 CFR 1508.27(b)(10)).

V. HVILKE OPLYSNINGER SKAL INKLUDERES I DIN EA?

Formatet for EA-indsendelser for IND'er, BLA'er og BLA-tillæg for GTVV'er bør følge vejledningen fra 1998 samt indeholde de yderligere oplysninger, der anbefales nedenfor i denne vejledning for de følgende fire afsnit: "Identifikation af stoffer, der er genstand for foreslået handling"; "Identifikation og vurdering af potentielle miljøpåvirkninger"; "Afbødende foranstaltninger"; og "Alternativer til den foreslåede handling".

EN. Identifikation af stoffer, der er omfattet af den foreslåede handling

Vi anbefaler, at miljøvurderinger (EA'er) for GTVV'er indeholder en beskrivelse af stoffer, der er omfattet af den foreslåede handling, og en beskrivelse af potentielle metabolitter, nedbrydningsstoffer eller biprodukter, der frigives i miljøet.

Hvis et produkt nedbrydes efter administration, kan de miljømæssige virkninger, der er identificeret i afsnit VB i dette dokument, kun omfatte dem, der er relateret til de frigivne nedbrydningsprodukter. For eksempel, i tilfælde af en replikationsdefekt viral vektor administreret ved intramuskulær injektion, data til at demonstrere frigivelsen af vektor-DNA

Machine Translated by Google

i miljøet (kan påvises ved PCR på injektionsstedet og/eller i ekskreter) og fraværet af frigivelse af intakt virus (kan påvises ved infektivitetsassays), kan berettige overvejelse af de miljømæssige virkninger af kun vektor-DNA i EA.

Du bør også identificere kendte og potentielle varianter af de GTVV'er, der frigives i miljøet. Vi anbefaler, at du indsender eksperimentelle data for at karakterisere teoretiske eller observerede varianter, der har en større potentiel miljørisiko end GTVV'en. For eksempel kan GTVV'er være designet til at være replikationsdefekte, og alligevel kan et lavt niveau af replikationskompetent produkt være til stede som en urenhed. Ved administration kan denne replikationskompetente urenhed forårsage en aktiv infektion hos patienten eller studiedeltageren, der er i stand til at sprede sig til andre og forårsage sygdom eller skade på modtagelige individer eller populationer. Når GTVV'erne selv er i stand til at replikere, kan naturlig selektion føre til udvikling af varianter, der har en selektiv fordel. Disse varianter kan opstå under fremstilling eller efter produktadministration på grund af mutationer, replikationsfejl eller rekombinationshændelser.

B. Identifikation og vurdering af potentielle miljøpåvirkninger

Dette afsnit skal identificere de miljømæssige virkninger forbundet med den foreslåede handling. Der bør præsenteres en vurdering af størrelsen og sandsynligheden for hver miljøpåvirkning, og der bør gives en konklusion vedrørende den samlede risiko for miljøet. Vi anbefaler, at I konsulterer agenturet i den tidlige udvikling om, hvilke typer understøttende data der vil være nødvendige i en miljøvurdering på tidspunktet for indsendelse af BLA. Når I behandler de miljømæssige problemer forbundet med en GTVV, bør I følge følgende anbefalinger. Vi har udviklet disse.

anbefalinger specifikt for GTVV'er, og du bør følge disse i stedet for dem, der er beskrevet i vejledningen fra 1998 i afsnit IV.B.1 med titlen "Vurdering af toksicitet for miljøorganismer".

1. Identifikation af potentielle miljøpåvirkninger

For at identificere potentielle miljøpåvirkninger bør du overveje følgende:

en. Fænotypiske egenskaber for forældrestammen og/eller vektoren:

jeg. Er stammen eller vektoren virulent, patogen eller kendt for at være forbundet med dyre-, plante- eller mikrobiel toksicitet?

ii. Er der en forståelse af den miljømæssige udbredelse, værtsområde og tropisme?

iii. Er der substrater, der kan begrænse vækst eller reproduktion?

iv. Er stammen eller vektoren modtagelig for bekæmpelse med antibiotika, antivirale midler eller biocider?

v. Hvad vides der om den genetiske stabilitet og forekomsten af genudveksling i naturlige populationer af stammen eller vektoren?

Machine Translated by Google

vi. Hvad vides der om stammens eller vektorens stabilitet i miljøet, og er stammen i stand til at overleve under ugunstige forhold (sporer, dvale osv.)?

b. Miljø, hvori GTVV kan introduceres:

jeg. Har produktet egenskaber, der kan give det en selektiv fordel i forhold til naturlige organismer?

ii. Ville modtagelige arter blive udsat?

iii. Giver miljøet begrænset eller reduceret kapacitet til vækst eller reproduktion?

fjerde. Er der arter eller stammer i miljøet, der er nært beslægtede med produktet, og som kan blive påvirket?

v. Kan spredning kontrolleres naturligt af barrierer i miljøet?

vi. Hvad vides der om effektiviteten af overvågnings- og afbødningsplaner?

c. Attributter ved den genetiske ændring:

i. Påvirker ændringen produktets evne til at replikere?

ii. Hvilke effekter kan transgenekspression eller -eksponering have uden for målpopulationen?

iii. Hvad vides der om den genetiske stabilitet af den ændrede sekvens?

2. Vurdering af omfanget af potentielle miljøpåvirkninger

Omfanget af miljøpåvirkninger refererer til alvoren af konsekvenser, lige fra ubetydelige og selvbegrænsende konsekvenser til alvorlige konsekvenser, der ville være alvorlige, have alvorlige virkninger eller føre til langsigtede, permanente skadelige konsekvenser. Omfanget af en effekt vil variere afhængigt af de komponenter, der frigives i miljøet, og de eksponerede organismer. Skøn over størrelsesordenen er baseret på både hændelser, der vides at forekomme, og dem, der med rimelighed kan forudsiges.

For nedbrudte komponenter, der frigives efter administration, er der muligvis ingen signifikante miljøeffekter. Delvist nedbrudte komponenter kan nedbrydes yderligere i miljøet og i sidste ende nå et punkt, hvor de ikke kan skelnes fra dem, der forekommer naturligt (f.eks. når DNA-sekvenser fra GTVV'er nedbrydes til naturligt forekommende sekvenser og nukleotider).

Det kan være muligt for delvist nedbrudte komponenter af GTVV'er at bevare et niveau af detekterbar biologisk aktivitet. For eksempel kan et supercoilet plasmid stadig bevare evnen til at overføre genetisk materiale (såsom antibiotikaresistensgener) til andre bakterier, selv efter begrænset nedbrydning. Derfor er persistensen af

Machine Translated by Google

Antibiotikaresistensgener i miljøet bør tages i betragtning. Selvom sandsynligheden for denne hændelse kan være lav (diskuteret i afsnit VB3. i dette dokument), kan hændelsens indvirkning være betydelig, hvis antibiotikaresistensgenet efter en sjælden overførselshændelse kan sprede sig til miljøorganismer og potentielt kompromittere eksisterende behandlinger.

Ved vurdering af effektens omfang bør sponsorer/ansøgere overveje populationer, der kan være særligt modtagelige for optagelse eller infektion. For eksempel kan et klinisk forsøg, der involverer administration af et levende, svækket rekombinant koppevirus i en immunkompetent studiepopulation, forårsage milde lokaliserede hudreaktioner og begrænset frigivelse til miljøet. Miljøvurderingen bør tage højde for potentialet for at forårsage sygdom og skade hos modtagelige organismer (f.eks. kæledyr eller arter i miljøet), hvor det kan forårsage infektion.

Genetisk ustabilitet bør også tages i betragtning ved estimering af størrelsen af en effekt. Mutation, reversion, rekombination og reassortering kan ændre størrelsen af en effekt. For eksempel produceres replikationsdefekte adenovirusser i cellesubstrater, der kan komplementere replikationsdefekten.
Dette kan forårsage dannelsen af en adenovirus (RCA) med lavt replikationsniveau som følge af rekombination mellem vektorgenomet og det cellulære genom.
Selvom RCA-niveauer overvåges og kontrolleres omhyggeligt,14 bør man overveje den potentielle størrelsesorden af miljømæssig frigivelse af en replikationskompetent adenovirus, der bærer et transgen.

3. Skøn over sandsynligheden for miljøpåvirkninger

Sandsynlighedsskøn skal baseres både på begivenheder, der vides at indtræffe, og begivenheder, der med rimelighed kan forudsiges.

Hvis der for eksempel frigives biologisk aktive (f.eks. i stand til transduktion og/eller replikation) GTVV'er, bør man overveje sandsynligheden for infektion, persistens eller kolonisering. Dette vil omfatte en vurdering af faktorer involveret i tropisme, værtsområde og selektionspres, som kan gøre overlevelse mere eller mindre sandsynlig.

Sandsynligheden for miljøpåvirkninger kan vurderes eksperimentelt, herunder:

[14] Som omtalt i FDA-vejledningen med titlen "Vejledning for FDA-granskere og -sponsorer: Indhold og gennemgang af I "Kemi, fremstilling og kontrol (CMC) Information til undersøgelser af nye lægemiddelapplikationer (IND'er) til human genterapi" dateret april 2008 anbefaler FDA mindre end 1 RCA pr. dosis eller 3x1010 viral partikel.
Tilgængelig på http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm072587.htm.

Machine Translated by Google

a. Mængde af GTVV'er og deres metabolitter frigivet fra patienter ind i miljøet.
b. Målinger af miljømæssigt henfald og halveringstid.
c. Optagelseshyppighed hos modtagelige arter og estimater af infektiøs dosis.

d. Måling af "fitness" - hvor godt GTVV'er konkurrerer mod andre lignende organismer i miljøet.
e. Mutation eller tilbagegang til virulensrater.

Indhentning af eksperimentelle data til at løse disse problemer (hvis nødvendigt) kan kræve betydelig tid og planlægning. Vi anbefaler, at du konsulterer agenturet i tidlige forsøg om, hvilke typer understøttende data der vil være nødvendige i en EA på tidspunktet for indsendelse af BLA.

4. Hvordan man vurderer den samlede miljørisiko

Baseret på de foregående afsnit (afsnit VB1. til 3 i dette vejledningsdokument) bør der gives en evaluering af den samlede miljørisiko. For at estimere miljørisikoen kombineres størrelsen af hver miljøeffekt med sandsynligheden for, at effekten indtræffer. Risikoen kan beskrives kvalitativt, lige fra høj, moderat og lav til ubetydelig.

C. Afbødende foranstaltninger

Dette afsnit skal beskrive eventuelle foranstaltninger, der er truffet for at undgå eller afbøde den samlede miljørisiko, og kan omfatte procedurer til at inaktivere, inddæmme, begrænse eksponering eller overvåge frigivelse af et produkt. Du skal angive, hvis der ikke er identificeret nogen miljøpåvirkninger.

Procedurer kan implementeres for at mindske miljørisikoen, i de fleste tilfælde ved at reducere sandsynligheden for eksponering. Nogle eksempler på afbødende foranstaltninger er:

1. Krav om hygiejniske foranstaltninger og affaldsbehandling.
2. Håndtering af GTVV'er under passende bioindeslutning.
3. Minimering af patientkontakt med modtagelige populationer eller arter.
4. Kontrolforanstaltninger for at minimere aerosoldannelse.

D. Alternativer til den foreslåede handling

Hvis der identificeres potentielt negative miljøpåvirkninger for en handling eller en gruppe af relaterede handlinger, skal miljøvurderingen "drøfte enhver rimelig alternativ handlingsmetode, der indebærer mindre miljørisiko eller som miljømæssigt er at foretrække frem for den foreslåede handling" (21 CFR 25.40(a)). Der kan foreslås foranstaltninger for at afbøde individuelle virkninger, og afhængigt af disse foranstaltningers tilstrækkelighed kan de sænke det samlede risikoniveau (se også afsnit VB4. i dette dokument).

Machine Translated by Google

VI. HVAD BØR DU FORVENTE EFTER AT HAVE INDGIVET DIN EA?

EN. Agenturets handling

Miljøstyrelsen evaluerer oplysningerne i en miljøkonsekvensrapport og eventuelle offentlige input for at afgøre, om de er nøjagtige og objektive, og for at afgøre, om den foreslåede handling kan påvirke miljøkvaliteten væsentligt, og om en miljøkonsekvensrapport eller en undersøgelse af miljømæssige konsekvenser (FONSI) er nødvendig. Efter at have evalueret de miljømæssige risici forbundet med den foreslåede handling og alternativerne, vil styrelsen vælge en handlingsplan og sikre, at alle nødvendige afbødende foranstaltninger implementeres som en betingelse for godkendelse af handlingsplanen (21 CFR 25.40(e)). Når evaluering af data eller oplysninger i en miljøkonsekvensrapport eller på anden måde tilgængelige for styrelsen fører til en konklusion om, at en foreslået handling kan påvirke miljøkvaliteten væsentligt, vil der blive udarbejdet en miljøkonsekvensrapport (21 CFR 25.22(b)). Ellers vil styrelsen udarbejde en FONSI (21 CFR 25.41).

B. Miljøkonsekvenserklæring

Hvis FDA fastslår, at en miljøkonsekvensrapport (EIS) er nødvendig, vil en EIS blive udarbejdet og tilgængelig på det tidspunkt, hvor produktet godkendes (21 CFR 25.52). En EIS skal indeholde en fuldstændig og retfærdig diskussion af disse påvirkninger og skal informere beslutningstagere og offentligheden om de rimelige alternativer, der ville undgå eller minimere negative påvirkninger eller forbedre miljøkvaliteten (40 CFR 1502.1). I tilfælde af at en EIS er påkrævet for en GTVV, vil produktets art eller kompleksitet bestemme, hvilke myndigheder der skal samarbejde med FDA om at udarbejde EIS'en. FDA's og andre myndigheders ansvar er beskrevet i 40 CFR del 1501.

C. Konklusion om ingen væsentlig påvirkning

En FONSI er et offentligt dokument udarbejdet af agenturet, der kort angiver, hvorfor en handling, der ikke på anden måde er udelukket, ikke vil påvirke miljøet væsentligt, og hvorfor der derfor ikke vil blive udarbejdet en miljøkonsekvensrapport (Economy Environmental Impact Report). En FONSI indeholder miljøkonsekvensrapporten eller et resumé af den og en henvisning til andre miljødokumenter (21 CFR 25.41(a)).

Machine Translated by Google

VII. REFERENCER

1. FDA-vejledning til industrien: Miljøvurdering af humane lægemidler og biologiske lægemidler Ansøgninger, juli 1998, http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidanser/ucm070561.pdf.

2. Koordineret ramme for regulering af bioteknologi, 26. juni 1986, 51 FR 23302, http://www.aphis.usda.gov/brs/fedregister/coordinated_framework.pdf.